

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/22	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/28952 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 1995 (02.11.95)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01237
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1994 (20.04.94)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
HAEMOPEP PHARMA GMBH [DE/DE]; Feodor-
Lynen-Strasse 5, D-30625 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN, Wolf-Georg
[DE/DE]; Niedersächsisches Institut für Peptid-Forschung
GmbH (IPF), Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover
(DE). VON EICKSTEDT, Klaus-Wolf [DE/DE]; Neue
Landstrasse 15a, D-30625 Hannover (DE).

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Deichmannhaus am
Hauptbahnhof, D-50667 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ,
FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN,
MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US,
UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: USE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDES (BNP), PHOSPHORYLATED URODILATINE, PHOSPHORYLATED
CDD/ANP AND COMBINATIONS THEREOF

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG DER BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP), PHOSPHORYLIERTES URODILATIN, PHOS-
PHORYLIERTES CDD/ANP SOWIE DEREN KOMBINATIONEN

(57) Abstract

The invention concerns the use of a pharmaceutical composition, brain natriuretic peptides (BNP), phosphorylated urodilatin (P-uro), phosphorylated ANP (P-CDD/ANP) and combinations thereof and possibly pharmaceutically conventional thinners, carriers, fillers or auxiliary substances for treating lung and bronchial disorders.

(57) Zusammenfassung

Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin (P-Uro), phosphoryliertes ANP (P-CDD/ANP) sowie Kombinationen davon und gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Verdünnungs-, Träger-, Füll- oder Hilfsstoffe enthält, zur Behandlung von Lungen- und Bronchialerkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung der Brain Natriuretic Peptide (BNP),
phosphoryliertes Urodilatin, phosphoryliertes
CDD/ANP sowie deren Kombinationen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Peptidhormone Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin, phosphoryliertes CDD/ANP sowie Kombinationen zur Behandlung von Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen.

Obstruktive Atemwegserkrankungen sind durch einen Spasmus der Bronchialmuskulatur, eine Schwellung der Bronchialschleimhaut und eine vermehrte Produktion von Bronchialsekret in unterschiedlicher Ausprägung gekennzeichnet. Sie umfassen insbesondere das Asthma bronchiale, die chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (COLD) und auch das Asthma cardinale. Zur Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen ist die Verabreichung von β_2 -Sympatomimetika (z. B. Fenoterol, Salbutamol, Terbutalen) bekannt. Die β_2 -Sympatomimetika senken den Tonus der glatten Bronchialmuskulatur, sie hemmen darüber hinaus die Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus den Mastzellen und steigern die mukoziliäre Klärfunktion. Eine langfristige und/oder hochdosierte Anwendung von β_2 -Sympatomimetika kann jedoch zu einer Desensibilisierung von β_2 -Adrenorezeptoren und damit

ORIGINAL UNTERLAGEN

zu einer starken Verringerung der therapeutischen Wirksamkeit führen.

Die bronchodilatierende Wirkung von Urodilatin wurde sowohl im Tierversuch (Flüge, Hoymann et al. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 345 Suppl. 2, 24 (1992)); als auch an Asthmapatienten nachgewiesen (Flüge, Wagner et al. Naun. Schmied. Arch. Pharmacol. 345 Suppl. 2, 23; (1992)).

Weiterhin ist die bronchodilatorische Wirksamkeit des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) bei Asthma bekannt (Hulks et al., Br. Med. J. 299 (1989), 1081 - 1982).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines neuen Therapeutikums für Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen, insbesondere obstruktiven Atemwegserkrankungen, das anstelle von bekannten Therapeutika oder in Kombination mit diesen verwendet werden kann und bekannten Mitteln, wie z. B. dem atrialen natriuretischen Peptid und dem Urodilatin in der Stärke der bronchodilatorischen Wirkung überlegen ist.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin, phosphoryliertes ANP sowie Kombinationen davon als Wirkstoff und gegebenenfalls pharmazeutische übliche Verdünnungs-, Träger-, Füll- oder Hilfsstoffe enthält, zur Behandlung von Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen gelöst.

Die pharmazeutische Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Die Zusammensetzung wird vorzugsweise parenteral, insbesondere intravenös (z. B. intravenöse Injektionen (als Bolus) oder intravenöse Infusion) oder inhalatorisch, verabreicht, wobei die Dosierung vorzugsweise 5 ng bis 1.000 µg Brain

Natriuretic Peptide (BNP) pro kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 10 ng bis 100 µg Brain Natriuretic Peptide (BNP) pro kg Körpergewicht beträgt. Auch eine intramuskuläre, subkutane, parenterale Applikation unter Schutzmedikation ist in den oben genannten Dosierungen geeignet.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die parenterale Verabreichung von Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin, phosphoryliertes ANP sowie Kombinationen davon bei einer durch Inhalation von Acetylcholin hervorgerufenen Bronchokonstriktion zu einem deutlichen Schutz führt, der sich insbesondere durch eine verbesserte forcierte Expiration zeigt.

Dabei wurde überraschenderweise festgestellt, daß die Wirkung von Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin, phosphoryliertes ANP sowie Kombinationen davon im gleich Dosisbereich dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) und Urodilatin deutlich überlegen war.

Die Erfindung wird weiterhin durch das folgende Beispiel verdeutlicht.

Beispiel

Die bronchodilatorische Wirkung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) wurde an erwachsenen Albinomeerschweinchen nach der Methode von Hutson et al (Am. Rev. Respir. Dis. 137, 548; 1988) mit der verbesserten Versuchsanordnung von Bent, Eltester, Forsting und Schmitz (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl. 1, 381; (1992)) nachgewiesen. Hierbei werden wache Tiere in einen Körperplethysmographen gesetzt, in dem das Ausmaß der Bronchokonstriktion mit Hilfe des Atemdruckes und des Maximums der inspiratorischen Fluß-Volumen-Kurve gemessen wurde. Außerdem wurde die Atemfrequenz und das Atemvolumen gemessen. Die Tiere wurden für 30 sec. einem Aerosol einer 0,3 %-igen Histaminlösung in der Atemluft

ausgesetzt, um hierdurch eine optimale Bronchokonstriktion zu erzielen. Jedes Tier diente sich selbst in Vorversuchen als Kontrolle, in denen das Ausmaß der Histamin-Provokation erfaßt wurde.

An den wachen Meerschweinchen erzielte Brain Natriuretic Peptide (BNP) mit einer intraperitoneal injizierten Dosis von 320 ng BNP/kg Körpergewicht eine ausgeprägte bronchodilatorische Wirkung, die dem Urodilatin bei gleicher Dosierung in der Wirkungsstärke deutlich überlegen war. Das Atriale Natriuretische Peptide zeigte bei diesen Versuchen an 18 Tieren eine noch geringere bronchodilatorische Wirkung als das Urodilatin. Das Brain Natriuretic Peptide war somit den beiden bereits als bronchodilatorisch beschriebenen Peptiden in dem Ausmaß der Wirkung überlegen.

A n s p r ü c h e

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoryliertes Urodilatin (P-Uro), phosphoryliertes ANP (P-CDD/ANP) sowie Kombinationen davon als Wirkstoff und gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Verdünnungs-, Träger-, Füll- oder Hilfsstoffe enthält, zur Behandlung von Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung parenteral, parenteral unter Schutzmedikation, intramuskulär, subkutan, als Aerosol, durch intravenöse Infusion oder intravenöse Bolusgabe sowie inhalatorisch verabreicht wird.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung enthaltend einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen in einer Dosierung von 5 ng bis 1.000 µg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wird.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung enthaltend einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen in einer Dosierung von 10 ng bis 100 µg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wird.
6. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen und gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Verdünnungs-, Träger-, Füll- oder Hilfsstoffe enthält,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen.

7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man ein parenteral intravenös oder inhalatorisch verabreichbares Arzneimittel herstellt.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosierungseinheit des Arzneimittels 5 ng bis 1.000 µg eines in Anspruch 1 genannten Wirkstoffs oder einer beliebigen Kombination der Wirkstoffe pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wird.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosierungseinheit des Arzneimittels 10 ng bis 100 µg eines in Anspruch 1 genannten Wirkstoffs oder einer beliebigen Kombination der Wirkstoffe pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wird.
11. Verfahren zur Behandlung von Lungen- und/oder Bronchialerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen und gegebenenfalls pharmazeutisch übliche Verdünnungs-, Träger, Füll- oder Hilfsstoffe enthält, verabreicht.
12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen.
13. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung parenteral intravenös oder inhalatorisch verabreicht wird.

- 7 -

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in einer Dosierung von 5 ng bis 1.000 μ g, die einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen enthält, pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in einer Dosierung von 10 ng bis 100 μ g, die einen der in Anspruch 1 genannten Wirkstoffe oder deren Kombinationen pro Kilogramm Körpergewicht enthält, verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/01237A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,89 04324 (BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 18 May 1989 see page 21 - page 26 ---	1-15
X	FEBS LETTERS, vol.224, no.2, 30 November 1987, AMSTERDAM NL pages 325 - 330 OLINS G.M. U.A. 'Phosphorylation of high- and low-molecular-mass atrial natriuretic peptide analogs cyclic AMP-dependent protein kinase' see the whole document --- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral communication, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claim

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 1994

Date of mailing of the international search report

30.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/EP 94/01237

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol.226, no.3, March 1994, BETHESDA US pages L308 - L315 HILL N.S. U.A. 'Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension' see the whole document ---	1-15
Y	WO,A,93 23070 (PHARMA BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 25 November 1993 see the whole document ---	1-15
Y	BRITISH MEDICAL JOURNAL, vol.299, no.607, 28 October 1989, LONDON pages 1081 - 1082 HULKS G. U.A. 'Bronchodilatator effect of atrial natriuretic peptide is asthma' see the whole document ---	1-15
E	DE,A,42 41 490 (PHARMA BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 16 June 1994 see the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/01237

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See annex
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP94/01237

Remark: Although Claims 1 to 15 are directed to a method for treatment of the human or animal body (diagnostic method carried out on the human or animal body), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/EP 94/01237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8904324	18-05-89	DE-A- 3737917	18-05-89
		AU-A- 2789089	01-06-89
		DE-A- 3878254	18-03-93
		EP-A, B 0386076	12-09-90
		JP-T- 3500776	21-02-91
WO-A-9323070	25-11-93	DE-A- 4216133	18-11-93
DE-A-4241490	16-06-94	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 94/01237

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,89 04324 (BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 18. Mai 1989 siehe Seite 21 - Seite 26 ----	1-15
X	FEBS LETTERS, Bd.224, Nr.2, 30. November 1987, AMSTERDAM NL Seiten 325 - 330 OLINS G.M. U.A. 'Phosphorylation of high- and low-molecular-mass atrial natriuretic peptide analogs cyclic AMP-dependent protein kinase' siehe das ganze Dokument ----- -/-	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 94/01237

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd.226, Nr.3, März 1994, BETHESDA US Seiten L308 - L315 HILL N.S. U.A. 'Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension' siehe das ganze Dokument ---	1-15
Y	WO,A,93 23070 (PHARMA BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 25. November 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-15
Y	BRITISH MEDICAL JOURNAL, Bd.299, Nr.607, 28. Oktober 1989, LONDON Seiten 1081 - 1082 HULKS G. U.A. 'Bronchodilatator effect of atrial natriuretic peptide is asthma' siehe das ganze Dokument ---	1-15
E	DE,A,42 41 490 (PHARMA BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 16. Juni 1994 siehe das ganze Dokument -----	1-15

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

 Siehe Anhang
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1 zu 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers (Diagnostizierverfahren, dass am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird), beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen/Zusammensetzung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 94/01237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8904324	18-05-89	DE-A- 3737917	18-05-89
		AU-A- 2789089	01-06-89
		DE-A- 3878254	18-03-93
		EP-A, B 0386076	12-09-90
		JP-T- 3500776	21-02-91

WO-A-9323070	25-11-93	DE-A- 4216133	18-11-93

DE-A-4241490	16-06-94	KEINE	

